

# VU Research Portal

## Shedding light on night blindness

Bijveld, M.M.C.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Bijveld, M. M. C. (2013). *Shedding light on night blindness*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

## NACHTBLINDHEID NADER BELICHT

Nachtblindheid is een symptoom dat vaak wordt genoemd door patiënten met een oogheelkundige aandoening. Nachtblindheid kan zich op allerlei manieren presenteren, zoals kinderen die bang zijn in het donker of 's avonds vaak struikelen. Wanneer een patiënt bij Bartiméus komt met klachten op het gebied van nachtblindheid, zal eerst de situatie in kaart worden gebracht. Hiervoor wordt de structuur van de ICD (Internationale classificatie van diagnoses) en ICF (Internationale classificatie van functioneren, handicap en gezondheid) gebruikt. Dit betekent dat de diagnose wordt vastgesteld, het visueel functioneren wordt gemeten en er wordt bekeken bij welke activiteiten welke belemmeringen ontstaan. Op deze manier kan op het juiste niveau worden ingegrepen. Helaas bestaan er met betrekking tot nachtblindheid onduidelijkheden op elk van deze niveaus. In dit promotieonderzoek is op verschillende niveaus onderzoek gedaan naar nachtblindheid.

Het menselijk oog bevat twee soorten fotoreceptoren: de kegeltjes en de staafjes. Als het donker is, voorzien de staafjes onze hersenen van signalen zodat een beeld kan worden gevormd van de wereld, al is dat zonder kleur en minder scherp dan bij daglicht wanneer de kegeltjes actief zijn. Voordat de signalen van de fotoreceptoren naar de hersenen gaan, worden ze getransporteerd en bewerkt door vier cellagen in het netvlies. Dit complexe netwerk versterkt bijvoorbeeld de contrasten van het uiteindelijke beeld dat zich in de hersenen vormt. De signalen van de staafjes worden via ten minste twee verschillende “routes” door de cellagen getransporteerd. Deze routes worden het primaire en secundaire staafkanaal genoemd. Het primaire staafkanaal is gevoeliger dan het secundaire staafkanaal en domineert daardoor bij lage lichtintensiteiten. In de literatuur is gesuggereerd dat signalen van deze twee kanalen kunnen worden onderscheiden met behulp van een 15 Hz flinkerend licht. De responsies op dit licht kunnen worden vastgelegd met behulp van het electroretinogram (ERG). Het ERG registreert signalen uit het netvlies. Wanneer de amplitude van 15 Hz ERGs wordt uitgezet tegen de intensiteit van de lichtstimulatie, is er bij een bepaalde intensiteit een minimum. Bij de intensiteit van dit minimum is ook de perceptie van de lichtflikker minder of afwezig. Er wordt

verondersteld dat het minimum wordt veroorzaakt door een interactie tussen het primaire en secundaire staafkanaal, zodanig dat ze elkaar uitdoven. Het minimum markeert de overgang van dominantie van het primaire naar het secundaire staafkanaal. Dit fenomeen zou potentieel gebruikt kunnen worden om bij patiënten de functies van de staafkanalen te testen. Het is echter onduidelijk bij welke intensiteit ook de kegelsignalen een rol gaan spelen. Dit maakt het lastig afwijkende 15 Hz ERGs te interpreteren.

Hoofdstuk 2 beschrijft het onderzoek naar de oorsprong van de 15 Hz ERGs en de bijdrage van kegelsignalen. Hiertoe registreerden we 15 Hz ERGs in vijf vrijwilligers die niet bekend waren met oogheelkundige beperkingen. Om te bepalen of we staaf- en/of kegelsignalen registreerden, gebruikten we de karakteristieke verschillen in spectrale gevoeligheid en frequentiegevoeligheid van staafjes en kegeltjes. Daartoe varieerden we de stimuli in kleur (blauw, groen, amber en rood) en duur van de flits (korte flits en blokgolf). Bij lage intensiteiten (beneden  $12,5 \log \text{ quanta} \cdot \text{deg}^2$ ) konden we de responsies op de vier verschillende kleuren volledig verklaren door de spectrale gevoeligheid van de staafjes. Bij hogere intensiteiten verschenen hogere harmonischen in de responsies. Deze konden we toeschrijven aan de frequentiegevoeligheid van de kegels. We presenteerden ook een beschrijvend model van de bijdragen van de staaf- en kegelkanalen. Verder stelden we een 15 Hz ERG protocol op voor de klinische praktijk.

In Hoofdstuk 3 onderzochten we de klinische toepassing van het 15 Hz ERG protocol. De amplitude versus lichtintensiteit van 15 Hz ERGs, gemeten volgens dit protocol, toont twee minima. Het eerste minimum wordt veroorzaakt door interacties tussen het primaire en secundaire staafkanaal, en het tweede minimum door interacties tussen het secundaire staafkanaal en de kegelkanalen. We herhaalden het 15 Hz ERG protocol in 20 vrijwilligers zonder visuele beperkingen om normaalwaarden vast te stellen. Ook registreerden we 15 Hz ERGs in patiënten. De 15 Hz ERGs van een achromaat waren bij lage intensiteiten gelijk aan de 15 Hz ERGs van de controlegroep; er was een eerste minimum aanwezig. Bij hogere intensiteiten daalde de amplitude van de ERGs naar ruisniveau. Dit kan worden verklaard doordat bij een achromaat de beide staafkanalen normaal functioneren maar dat de kegelkanalen afwezig zijn. We registreerde ook 15 Hz

ERGs in patiënten met congenitale stationaire nachtblindheid type 1 en type 2 (CSNB1 en CSNB2). De 15 Hz ERGs konden alleen worden geregistreerd bij intensiteiten boven de intensiteit waar normaliter het eerste minimum optreedt. De 15 Hz ERGs van de CSNB1- en CSNB2-patiënten waren vergelijkbaar maar laag van amplitude. We konden bepalen dat in de CSNB1-patiënten de signalen afkomstig zijn van de kegelkanalen, terwijl in de CSNB2-patiënten de signalen afkomstig zijn van het secundaire staafkanaal. Deze studie toonde aan dat met behulp van het 15 Hz ERG protocol, inderdaad het functioneren van het primaire en secundaire staafkanaal kan worden onderzocht, en dat de signalen kunnen worden onderscheiden van signalen van de kegelkanalen.

Aangeboren stationaire nachtblindheid (CSNB) is een retinale aandoening veroorzaakt door een defect in de signaaloverdracht tussen fotoreceptoren en bipolaire cellen. Vanwege dit defect, is het standaard mixed ERG (gemeten in het donker maar met een sterke flits) elektronegatief. Dit betekent dat de a-golf in het ERG, die het functioneren van de fotoreceptoren weerspiegelt, normaal is. De b-golf, die wordt bepaald door de activiteit van bipolaire cellen, is verlaagd in amplitude. CSNB kan worden onderverdeeld in CSNB1 (staafsignalen afwezig, kegelsignalen vrijwel normaal) en CSNB2 (staaf- en kegelsignalen gereduceerd). Klinische kenmerken die geassocieerd worden met CSNB zijn o.a.: verminderde gezichtsscherpte, nystagmus, hoge refractie-afwijkingen, en nachtblindheid. Tot op heden zijn vier genen geassocieerd met CSNB1 (*NYX*, *GRM6*, *TRPM1* (dit promotieonderzoek, hoofdstuk 4), *GPR179*) en twee genen met CSNB2 (*CACNA1F*, *CABP4*). CSNB is een zeldzame aandoening waardoor de variatie in symptomen niet goed bekend is. Bartiméus kent een relatief grote patiëntengroep van meer dan honderd CSNB-patiënten.

In Hoofdstuk 4 toonden we aan dat mutaties in het *TRPM1*-gen autosomaal-recessieve (ar)CSNB1 kan veroorzaken. Eerdere dierstudies lieten zien dat *TRPM1* codeert voor een eiwit dat een rol speelt als kationkanaal in het membraam van de ON bipolaire cel. Wij bevestigden dezelfde locatie van het *TRPM1*-eiwit in de menselijke retina. Onze resultaten suggereren dat de menselijke eiwitten die gecodeerd worden door het *TRPM1*-gen en het *GRM6*-gen functioneel nauw verbonden zijn in de signaaloverdracht door de

ON bipolaire cellen. In dit hoofdstuk leveren we bewijs dat mutaties in *TRPM1* inderdaad arCSNB1 kunnen veroorzaken, omdat zes van de acht vrouwelijke proefpersonen met het CSNB1-fenotype mutaties bleken te hebben in het *TRPM1*-gen. Dit suggereert ook dat *TRPM1*-mutaties een belangrijke oorzaak van arCSNB1 zijn. Daarnaast draagt dit onderzoek bij aan nieuwe inzichten in de structuur en opbouw van het netvlies.

Hoofdstuk 5 omvat een uitgebreide studie naar de genotype-fenotype-correlaties van 39 CSNB1- en 62 CSNB2-patiënten. De patiënten werden uitgebreid oogheelkundig en elektrofysiologisch onderzocht. Gebaseerd op het standaard ERG werden ze gediagnosticeerd met CSNB1 of CSNB2. Vervolgens werd een moleculaire analyse uitgevoerd in *NYX*, *TRPM1*, *GRM6* en *GPR179* in de CSNB1-patiënten, en in *CACNA1F* en *CABP4* in de CSNB2-patiënten. Ongeveer de helft van de CSNB1-patiënten had een mutatie in *NYX*; *TRPM1* was de tweede grote groep. Opvallend was dat ongeveer de helft van de CSNB1-patiënten mutaties had in autosomaal-recessief erfelijke genen. Bijna alle CSNB2-patiënten hadden een mutatie in *CACNA1F*. Het fotopisch ERG (gemeten onder verlichte omstandigheden en met een sterke flits) was het meest specifieke criterium om onderscheid te maken tussen CSNB1 en CSNB2. In CSNB1 heeft dit ERG de vorm van een “dakgoot” of blokgolf, terwijl in CSNB2 de b-golf van het fotopisch ERG sterk verlaagd is. Verder hadden de CSNB1-patiënten gemiddeld een betere gezichtsscherpte (0,30 logMar) dan de CSNB2-patiënten (0,52 logMar). Een deel van de CSNB1-patiënten had zelfs een (bijna) normale gezichtsscherpte. Alle CSNB1-, maar slechts 54% van de CSNB2-patiënten herkenden nachtblindheid als een symptoom. Fotofobie (intolerantie voor licht) kwam opmerkelijk vaak voor; circa 20% van de CSNB1- en circa 50% van de CSNB2-patiënten had last van fotofobie. De donkergeadapteerde drempel van de zwakst waarneembare lichtstimulus was gemiddeld hoger in CSNB1 (3,0 log) dan in CSNB2 (1,8 log). De drie patiënten met een *CABP4*-mutatie hadden een lage gezichtsscherpte in vergelijking met andere CSNB2-patiënten. Verder waren ze verziend, hadden ze ernstige niet-specifieke kleurzienstoornissen, en een slechts 1,0 log verhoogde donkergeadapteerde drempel. Patiënten met *CABP4*-mutaties leken dus een ander fenotype te hebben dan de andere CSNB2-patiënten, met voornamelijk kegelgerelateerde problemen. De CSNB1-patiënten daarentegen hadden allemaal eenzelfde fenotype, ondanks een verschillend

genotype.

Hoofdstuk 6 beschrijft het eerste uitgebreide onderzoek naar nachtblindheid bij CSNB-patiënten. Het onderzoek had als doel het verbeteren van de revalidatie van CSNB-patiënten. Daarvoor beoordeelden we de nachtblindheid bij 13 CSNB2-patiënten en 9 CSNB1-patiënten, allereerst aan de hand van een vragenlijst over situaties bij een laag lichtniveau. Daarnaast voerden we een drietal testen uit onder donkere omstandigheden (scotopisch): de Goldmann Weekers donkeradaptatiecurve, een scotopisch statisch gezichtsveld, en een tweedimensionale versie van het “Light Lab”. In de laatste test werd een digitaal beeld van een woonkamer met objecten op een scherm geprojecteerd. Terwijl we de helderheid van het beeld verhoogden, vroegen we de patiënten om te rapporteren over detectie en herkenning van objecten. Uit de vragenlijst bleek dat de CSNB2-patiënten nauwelijks nachtblindheid ervoeren, terwijl alle CSNB1-patiënten wel een aantal situaties herkenden als problematisch, hoewel ze over het algemeen hun problemen niet als ernstig omschreven. De drie scotopische testen gaven een minimaal tot matig verminderd scotopisch visueel functioneren aan in de CSNB2-patiënten, met duidelijke verschillen tussen de patiënten. Bij de CSNB1-patiënten was het scotopisch visueel functioneren ernstiger gestoord maar wel vrijwel gelijk tussen patiënten. De resultaten van het 2D Licht Lab toonden aan dat de CSNB1-patiënten blind zijn bij lage lichtintensiteiten (vergelijkbaar met sterrenlicht). Echter, hun visueel functioneren verbeterde snel bij hogere intensiteiten (volle maanlicht) waarbij ze bijna alle objecten konden detecteren en herkennen. Zowel CSNB1- als CSNB2-patiënten hadden, boven hun absolute drempel, relatief normale gezichtsvelden. Uit de resultaten kunnen we concluderen dat nachtblindheid in CSNB niet heel ernstig is of tot grote beperkingen leidt. Daarnaast kunnen de vragenlijst en de scotopische testen mogelijk ook worden gebruikt bij andere aandoeningen waarbij nachtblindheid mogelijk een rol speelt. De toekomst zal uitwijzen of deze testen ook dan informatief zijn. De huidige pilot study liet zien dat het mogelijk is om het scotopisch visueel functioneren van patiënten beter in kaart te brengen.

Onze studie over nachtblindheid heeft geleid tot inzichten in de retinale structuur van het

staafsysteem en tot een ERG methode waarmee het functioneren van het staafsysteem preciezer kan worden onderzocht. Daarnaast heeft de studie bijgedragen aan onze inzichten over CSNB en de variëteit in klinische verschijnselen bij CSNB-patiënten. Het laatste onderzoek naar nachtblindheid bij CSNB-patiënten heeft onze kennis over hun scotopische functies en hun problemen in het donker vergroot. Er is echter nog een obstakel voor de revalidatie van CSNB, en dat is de naam van de aandoening. Het probleem is tweeledig. Omdat de aandoening congenitale stationaire *nachtblindheid* heet, is het erg moeilijk voor ouders van jonge kinderen om te begrijpen dat hun kind niet echt nachtblind is en bijvoorbeeld alleen over straat kan in het donker. Ten tweede worden, in plaats van CSNB type 1 en 2, vaak de termen “complete” en “incomplete” CSNB gebruikt. Deze termen zijn gerelateerd aan de mate van de nachtblindheid, maar worden door patiënten vaak geïnterpreteerd als “de ernstige” en “de minder erge” variant. In het dagelijks leven hebben echter de CSNB2-patiënten, met de meer kegelgerelateerde problemen zoals een verlaagde gezichtsscherpte, vaker visuele problemen. De (dubbel) verkeerde naamgeving leidt tot grote onduidelijkheid bij deze aandoening en staat de revalidatie in de weg. Het zou, in het algemeen, beter zijn in de naam van een aandoening niet te verwijzen naar een visuele functie omdat dat nogal eens kan verschillen tussen patiënten. In plaats daarvan zou de naam van de aandoening moeten verwijzen naar het werkelijke defect. Wij zouden daarom willen voorstellen de naam CSNB te veranderen in bijvoorbeeld “ON-bipolar deficiency” voor CSNB1 en “photoreceptor synapse deficiency” voor CSNB2.